

2022.10.29 気分障害センター市民公開講座

糖代謝異常と気分障害

～糖尿病はうつ病を合併し易く、気分障害は糖代謝異常を合併し易い～

COI:開示すべき利益相反なし

国立精神・神経医療研究センター

精神リハビリテーション部

吉田 寿美子



国立精神・神経医療研究センター病院



● 病院の理念

– 研究所と一体となって診療と研究に取り組み、精神・神経・筋疾患と発達障害の克服を目指す–

● 基本方針

1. 研究成果を医療に生かします
2. 高度な医療を優しく提供いたします
3. 人材を育て、情報を全国に発信します

● 平成22年4月に独立行政法人化、9月に新病院棟に移転

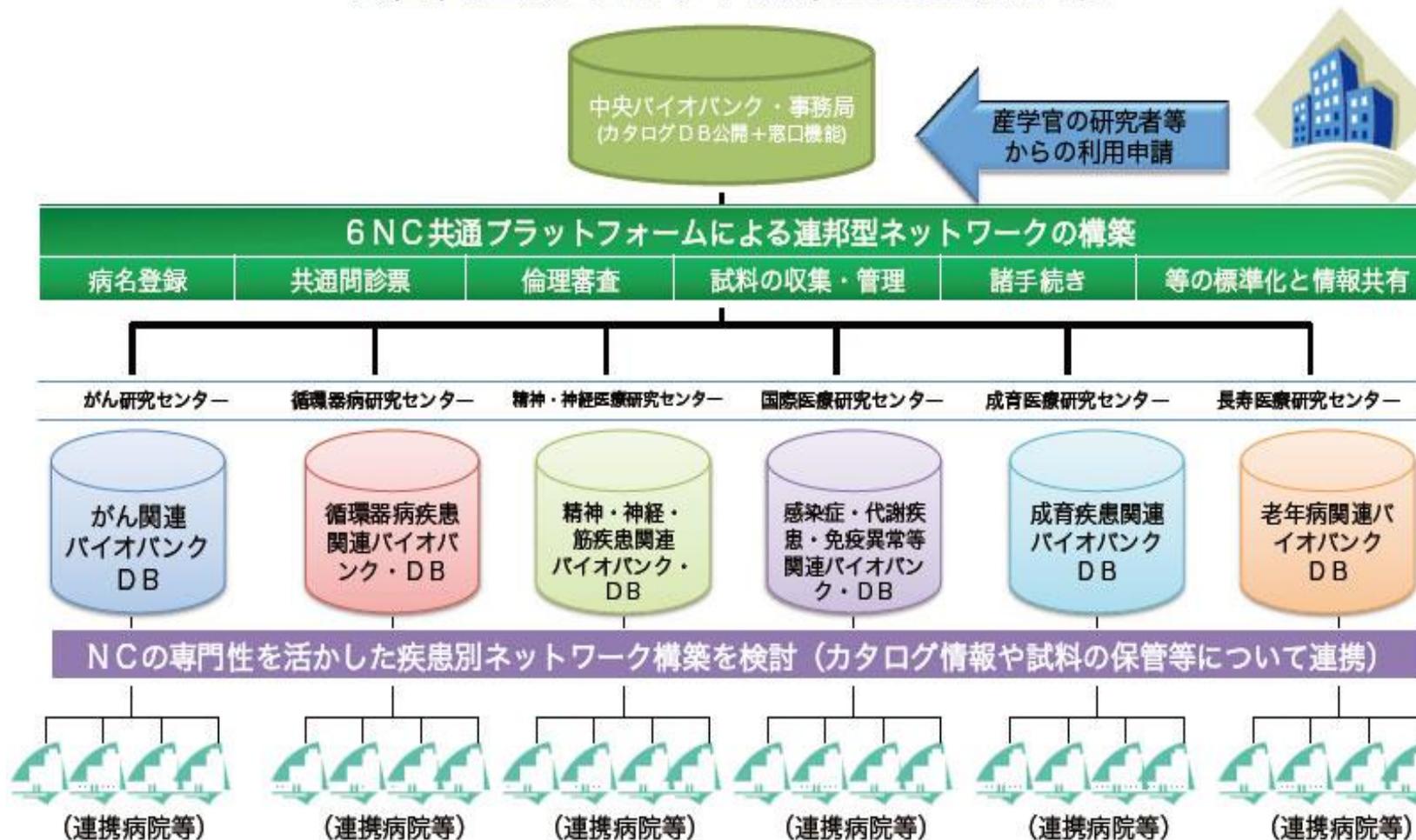
● (病床 一般精神科病床140床 全室個室→大部屋<個室)

● 平成25年度から(4北病棟)スーパー救急導入 **急性期治療病院に移行**

ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク(NCBN)



ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク 次世代医療のための臨床基盤整備事業



連携機関とともに、ネットワークを順次拡張していく予定

NCNPは精神科からスタート



インタビュー

例：生活習慣など



MINI, 症状評価



約 17mL 採取

採血

匿名化



問診情報



血液

個人情報 を抜いて匿名化した上で、
厳重に管理

保管・管理

バイオバンクに保管



国立精神・神経医療研究センター
バイオバンク



他のナショナルセンター
(がん研究センターなど)
のバイオバンクと連携

研究・開発

ナショナルセンター・
国内外の大学・製薬会社
の研究所など



検体や情報は匿名化して、誰の
ものかわからないようにして
研究するので安心です。

ご参加いただける場合や、問い合わせは
下記にご連絡ください。
研究ボランティア（健康な方）も募集し
ています。

国立精神・神経医療研究センター
バイオバンク研究窓口

電話：042-346-3520
(042-341-2712 内線 7914)
メールアドレス：biobank@ncnp.go.jp

バイオバンク

～次世代の医療のために～

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター
バイオバンク

新しい治療法・診断法の研究開発のために
血液や診療情報などをご提供いただけませんか

現在、当センターでは国内の5つのナショナルセンターとともに、「ナショナルセンター・バイオバンク」という体制を作り、多くの検体情報（血液・DNA など）を集め、国内外の研究者が協力して研究することで、新しい診断・治療法を開発しようとしています。
そこで、血液と病気に関する情報などのご提供にご協力いただけないでしょうか。もちろん、情報はすべて匿名化（個人情報を伏せて）した上で、バイオバンクで厳重に管理します。得られた情報はナショナルセンター、大学、製薬会社などで研究に使わせていただきます。
ご協力いただける場合、採血（約 17ml）をします。さらに調査員が 30 分～ 1 時間程度インタビューを行います。



患者様・病院・研究所・MGC/TMCが力を合わせて世界に羽ばたき、
医療向上の種（シーズ）を育てる太陽^{⚙️}になるメッセージを託しています。



本日の内容

- 糖尿病患者はうつ病を合併し易い。
- 気分障害患者は糖代謝異常を合併し易い。
- まとめ

欧米諸国では
糖尿病患者にうつ病が多い

うつ病

糖尿病(+): 糖尿病(-)

2:1

Anderson RJ et al, 2001, Egede L E et al, 2002

糖尿病患者のうつ病と関連する 社会人口統計学的要因

性別（女性に多い）(Anderson et al, 2001)

年齢（若年者に多い）(Peyrot and Rubin, 1999, Anderson, 2001)

婚姻状況（未婚者に多い）(Hanninen et al, 1999, Peyrot and Rubin, 1997)

教育（低学歴者に多い）(Peyrot and Rubin, 1999)

社会的支援（支援欠如者に多い）(Miyaoaka et al, 1997)

糖尿病患者のうつ病と関連する 健康関連因子

低い全般的健康感(Jacobson et al, 1997)

体の痛み(Bair et al, 2003)

不良な血糖コントロール

(Hanninen et al, 1999, Lustman et al, 2000)

糖尿病の治療方法(インスリン注射の有無)

(Peyrot and Rubin, 1997)

罹病期間(Peyrot and Rubin, 1997)

糖尿病合併症 (Padget, 1993, Peyrot and Rubin, 1997)

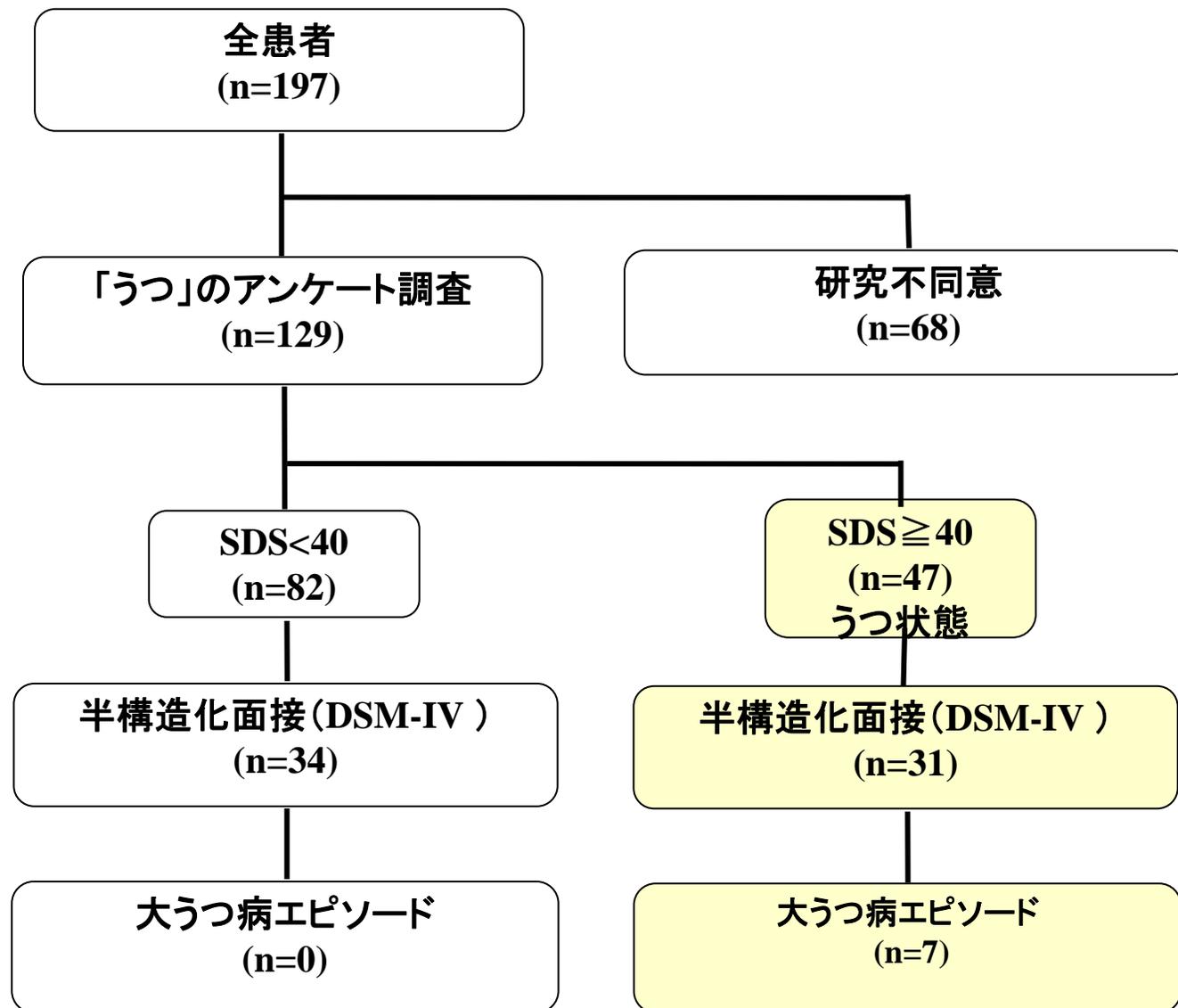
糖尿病性神経障害(Takahashi, 1983, Winocour, 1990)

糖尿病性網膜症(Muraoka, 1996, Black, 1999)

日本での研究

- 2003年11月に東北大学病院糖尿病代謝科を受診した全ての患者(197名)を対象に社会人口統計学的指標と健康関連指標に関するアンケートを実施.
- 197名の患者のうち129名(75%)がアンケートを完成した.

研究デザイン



対象者の特性

N	129
Gender: women (%)	58 (45.0)
Age	53.6±10.3
Educational background (~years)	19.8±3.2
Type of diabetes	
type 1	24
type 2	105
BMI (kg/M²)	24.5±4.4
HbA1c (%)	7.0±1.4
Insulin (+/-)	72 / 57
Nephropathy (+/-)	17 / 112
Neuropathy (+/-)	32 / 97
Retinopathy (+/-)	39 / 90

結果

- うつ状態の患者: 38.4%
- DSM-IV 大うつ病エピソードの1カ月有病率: 7.9%
cut-off 40 on SDS: sensitivity 100%
specificity 59%

Japanese general population: 1% (DSM-III), Fujihara, 1992

Japanese working population: 4% (ICD-10), Kawakami, 1996

糖尿病患者における抑うつに関連因子 糖尿病合併症

Independent factors	OR	95% CI	p
Age	0.99	0.95-1.03	0.76
Gender			
men	1.00		
women	1.10	0.47-2.58	0.83
Marital state			
married	1.00		
unmarried	1.55	0.60-4.01	0.37
Social support			
+	1.00		
-	2.04	0.68-8.55	0.17
SF36: body pain			
≥ 76.2	1.00		
< 76.2	3.26	1.31-8.08	0.011*
SF36: general health			
≥ 65.0	1.00		
< 65.0	1.34	0.47-3.80	0.58
Type of diabetes			
type 2	1.00		
type 1	2.02	0.68-5.98	0.21
Duration of diabetes (years)			
< 10	1.00		
≥ 10	1.75	0.74-3.92	0.21
HbA1c (%)			
< 7.0	1.00		
≥ 7.0	0.56	0.23-1.37	0.20
Insulin			
-	1.00		
+	0.76	0.28-2.02	0.58
Complication			
-	1.00		
+	2.81	1.13-6.98	0.026*

糖尿病患者における抑うつに関連因子

神経障害



Independent factors	OR	95% CI	p
Age	0.99	0.95-1.04	0.83
Gender			
men	1.00		
women	1.04	0.45-2.43	0.93
Marital state			
married	1.00		
unmarried	1.74	0.67-4.51	0.26
Social support			
+	1.00		
-	2.64	0.76-9.22	0.13
SF36: body pain			
≥ 76.2	1.00		
< 76.2	3.53	1.42-8.81	0.007**
SF36: general health			
≥ 65.0	1.00		
< 65.0	1.25	0.44-3.50	0.68
Type of diabetes			
type 2	1.00		
type 1	1.96	0.66-5.77	0.23
Duration of diabetes (years)			
< 10	1.00		
≥ 10	1.71	0.75-3.93	0.21
HbA1c (%)			
< 7.0	1.00		
≥ 7.0	0.57	0.23-1.41	0.22
Insulin			
-	1.00		
+	0.78	0.30-2.11	0.64
Neuropathy			
-	1.00		
+	3.10	1.17-8.22	0.023*

Yoshida S et al, 2011

結論と考察

- 糖尿病患者のDSM-IV 大うつ病エピソードの1カ月有病率は7.9%で

糖尿病でない人の2倍以上の高率である。

- 抑うつは糖尿病性合併症、特に神経障害が社会人口統計学的指標や健康関連指標とは独立に関連している。

→QOLの低下に伴う2次的な抑うつではない

- 抑うつは神経障害以外の合併症である腎障害・網膜症とは独立に関連しなかつた。

→微小血管障害による抑うつではなさそう

共同研究者(敬称略)

岡 芳知:東北大学分子代謝病態学分野

栗田 主一:東京都健康長寿医療センター研究所

鈴木 進:太田総合病院

平井 正史:平井内科医院

東北大学精神神経学の先生方

東北大学精神・神経生物学の先生方

Special thanks!

症例

(東北大時代の自験例)

50代男性

2型糖尿病, 末梢神経障害, 大うつ病エピソード

糖尿病治療: インスリン18単位

+ 経口血糖降下剤

うつ病の治療介入(フルボキサミン150mg/日)

6ヶ月でインスリンと内服薬が不要になり、精神的にも安定。精神科治療は継続した。

長期の血糖コントロール改善の主な予測因子はうつ病の持続的な改善である

(BMIや糖尿病自己管理の改善を介したものではない)

Lustman PJ et al. Diabetes Care, 2007

2000年代からアメリカ糖尿病学会(ADA)はガイドラインで糖尿病にうつ病が合併している場合は直ちにうつ病の治療を行う事を推奨している。

欧米では精神疾患患者の多くが
メタボリックシンドロームや糖尿病を合併している。
報告も多数ある。

うつ病 (MDD)	Mai Q et al., 2011, Nuevo R et al., 2011
双極性障害 (BP)	Grundy SM, et al., 2005, Salvi et al., 2011, McIntyre et al., 2010, McElroy and Keck, 2014
統合失調症 (SZ)	Braceland RJ, et al., 1945, Freeman H, 1946, Langfeldt G, 1952, Mukherjee S, et al., 1989, Brown S, et al., 1999, Dixon S et al. 2000, Thakore JH, et al., 2002

抗精神病薬出現前から統合失調症 (SZ)での報告が多い

日本での研究 対象と方法

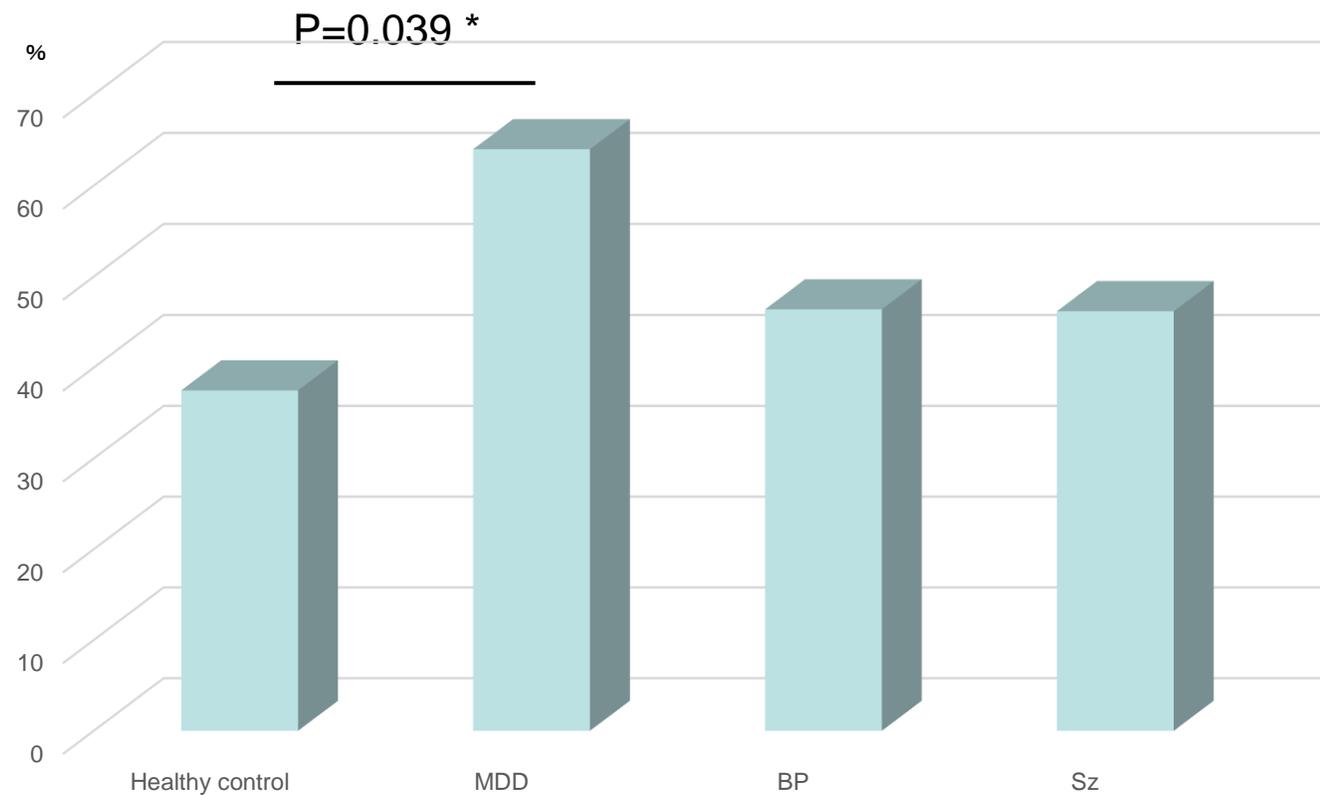
- 国立精神・神経医療研究センター病院に通院中の患者と広告で募集した健常者合計116の内、症状が寛解、頭部外傷の既往、60歳以上、血液検査データ不足などの9名を除外した107名を対象者(健常者(CONT):28名、大うつ病性障害(MDD):25名、双極性障害(BP):28名、統合失調症(Sz):26名)とした。全ての対象者がFBS、HbA1c共に糖尿病と診断できる値で無い事を確認後、75gOGTT(75gブドウ糖負荷試験)を行った。
- OGTTの結果は正常型、空腹時高血糖、境界型、耐糖能異常、糖尿病型、に分類し、正常型以外を糖代謝異常とした。

対象者の特性

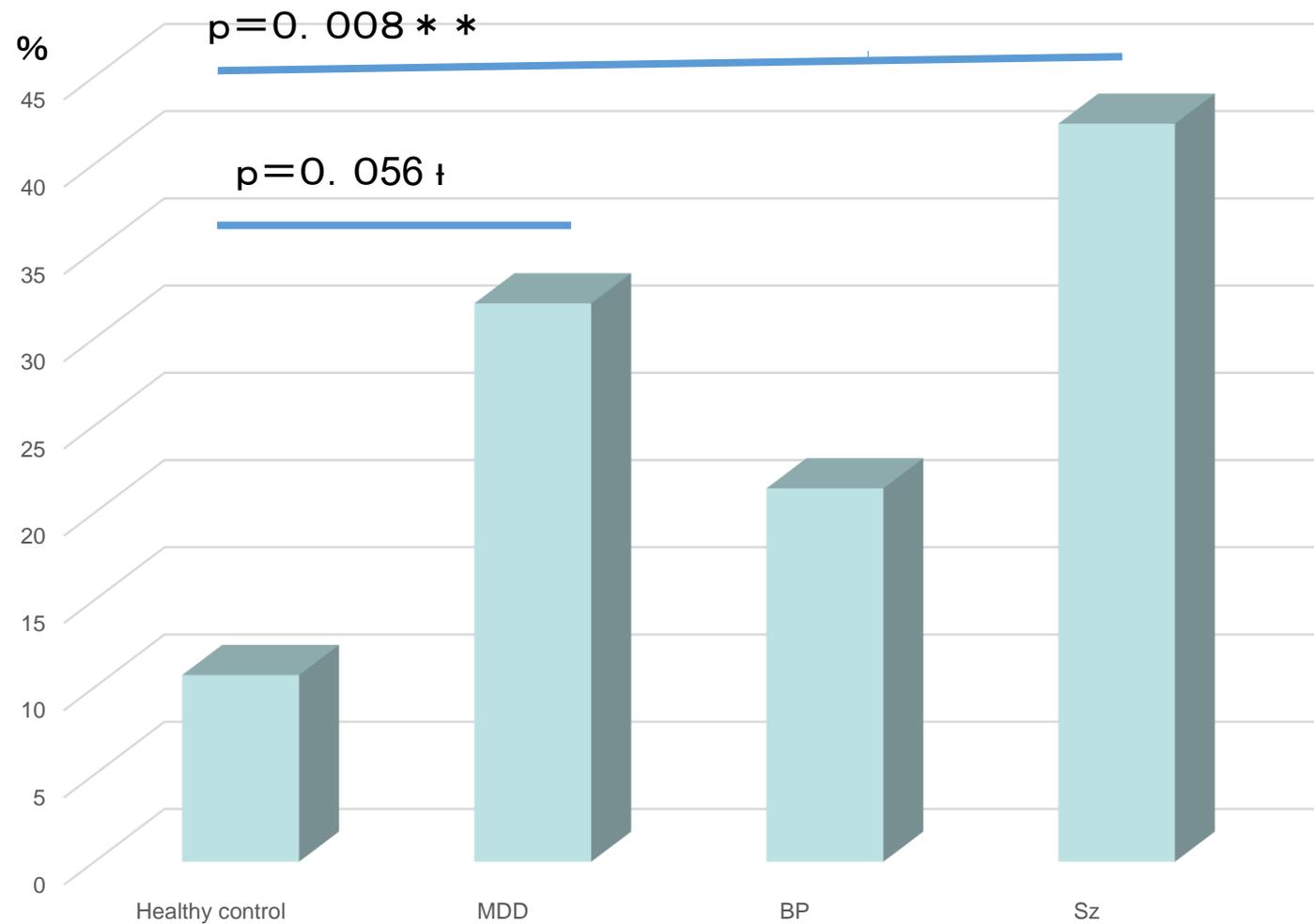


	健常	大うつ病	双極性障害	統合失調症
N=107(M 50 / F 57)	28 (12/16)	25 (14/11)	28 (11/17)	26 (13/13)
Age (years)	41.6 ± 11.1	40.8 ± 12.0	41.0 ± 8.8	38.3 ± 9.3
Education (years)	15.8 ± 2.5	15.2 ± 2.6	15.7 ± 2.3	14.1 ± 3.0*
Body mass index: BMI	22.7 ± 3.2	22.5 ± 2.9	23.3 ± 4.5	24.7 ± 5.3
Abdominal circumference (cm)	80.9 ± 10.0	80.9 ± 8.7	82.0 ± 11.2	86.0 ± 14.5
Fast glucose (mg/dl)	93.6 ± 8.3	95.3 ± 9.5	92.1 ± 8.5	94.6 ± 5.7
HbA1c (NGSP:%)	5.2 ± 0.5	5.3 ± 0.4	5.3 ± 0.4	5.3 ± 0.3
Antidepressant (mg/day) (imipramine equivalents)		100.9 ± 102.8**	41.0 ± 64.8**	9.1 ± 31.1
Antipsychotics (mg/day) (chlorpromazine equivalents)		21.5 ± 55.4	84.1 ± 163.6	447.1 ± 511.3**, ***
Psychiatric medication free N (M / F)	28 (12/16)	7 (3/4)	11 (6/5)	4 (1/3)

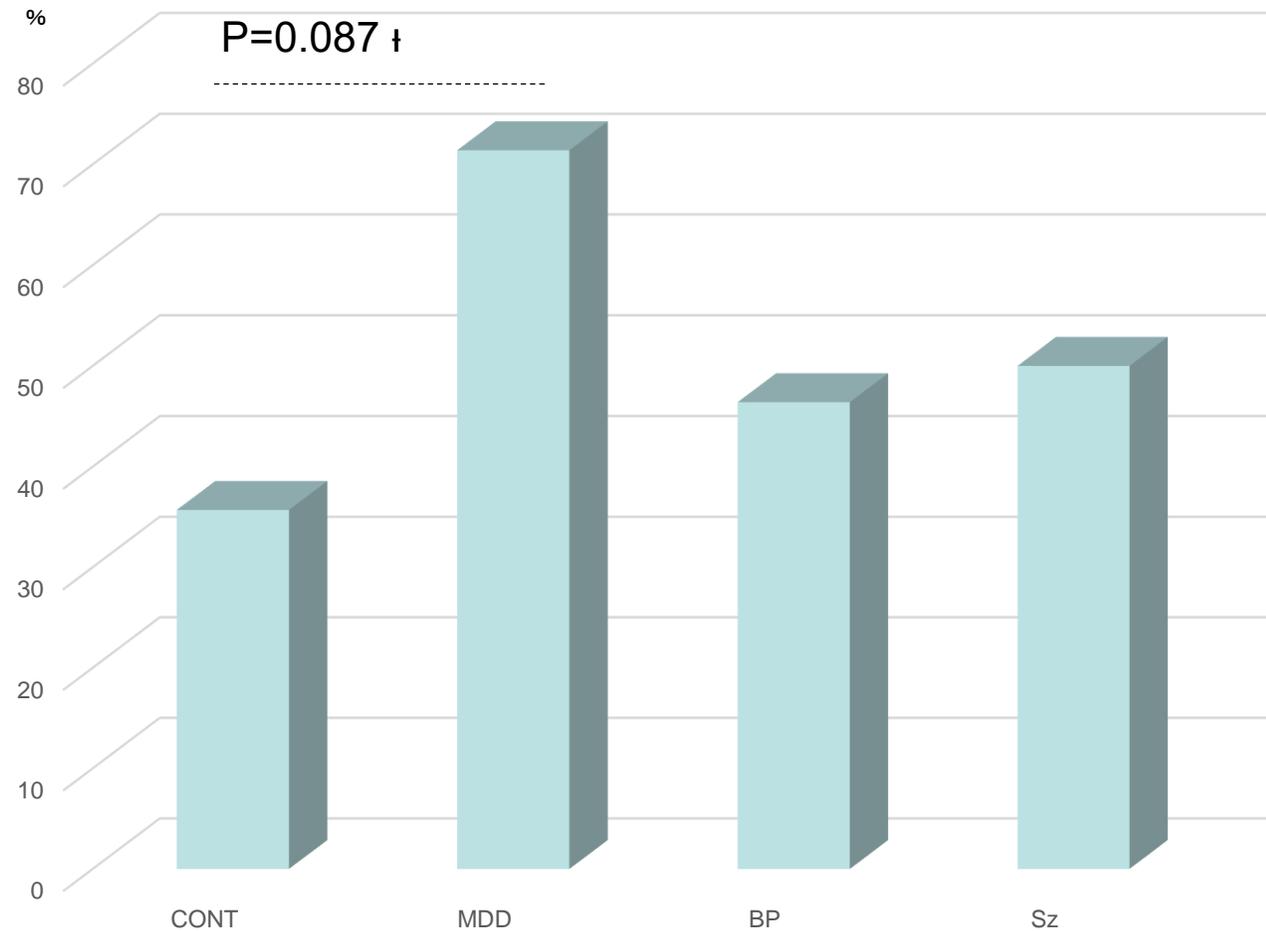
境界型等を含む全ての糖代謝異常



糖尿病タイプ



向精神薬未服薬者の 全ての糖代謝異常



結果と考察

75gOGTTを行う事で、通常臨床で行われる空腹時血糖（FBS）やHbA1c検査では把握できない実質的な糖代謝異常を示す精神疾患患者（特に「うつ病」）の割合が高い事を明らかにした。

精神疾患患者に対してはFBSやHbA1cが正常であっても、OGTTを行う重要性を示している。

うつ病患者の糖代謝異常は薬剤性ではないだろう。



共同研究者(順不同、敬称略)

功刀 浩: 帝京大学医学部精神神経科学講座

相澤美恵子: 仙台白百合女子大学人間学部健康栄養学科

瀬川和彦: 国立精神・神経医療研究センター病院 循環器科

服部功太郎: 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター バイオリソース部

横田悠季: 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部

石原奈保子: 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター バイオリソース部

田島昭吉: 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター バイオリソース部

Special thanks!

まとめ

糖尿病患者とうつ病

日本においても糖尿病患者は糖尿病でない人と比べて、2倍以上うつ病になり易い。
(日本人糖尿病患者の1か月のうつ病有病率は**7.9%**)

糖尿病合併症(特に末梢神経障害)を有する患者がうつ病になり易い。
うつ病を合併した糖尿病患者のうつ病を改善すると血糖コントロールも改善する。

精神疾患患者と糖代謝異常

通常臨床で行われる空腹時血糖(FBS)やHbA1c検査では把握しきれない。

積極的に75gOGTTを行うべきである。

うつ病患者は糖代謝異常を合併し易い。

糖尿病型の糖代謝異常だけに注目すると、統合失調症に多い。

→薬剤性の要因と不健康な生活習慣の2要因が考えられている。

糖代謝異常を引き起こしやすい薬剤:クロザピン>オランザピン>クエチアピン

自験では、糖尿病やメタボリックシンドロームが良くなると精神症状も改善する印象がある。

糖尿病とうつ病は心身両面からの治療が特に重要である。

ご静聴ありがとうございました。

